

**Family list**

2 family members for:

**W09745414**

Derived from 2 applications.

*No english  
equivalent*

*English Abstract*

- 1 1,4-disubstituted piperidine derivatives**  
Publication info: **AU2793197 A** - 1998-01-05
- 2 1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES**  
Publication info: **W09745414 A1** - 1997-12-04

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

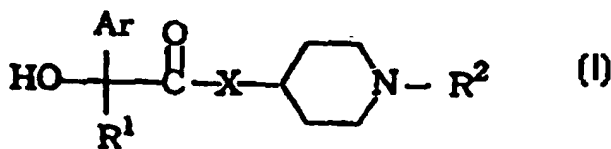
世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



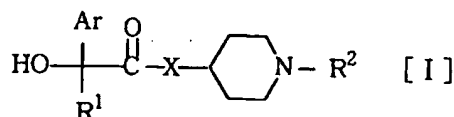
B62

(51) 国際特許分類6 <b>C07D 211/58, 401/06, A61K 31/445 //</b> <b>(C07D 401/06, 211:00, 213:00)</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO97/45414</b>  (43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01770  (22) 国際出願日 1997年5月27日(27.05.97)  (30) 優先権データ 特願平8/159176 1996年5月31日(31.05.96) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土谷義己(TSUCHIYA, Yoshimi)[JP/JP] 大沢浩一(OHSAWA, Hirokazu)[JP/JP] 川上久美子(KAWAKAMI, Kumiko)[JP/JP] 大脇健二(OHWAKI, Kenji)[JP/JP] 錦辺 優(NISHIKIBE, Masaru)[JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP) 野本貴史(NOMOTO, Takashi)[JP/JP] 〒360-02 埼玉県大里郡妻沼町大字西城810番地 萬有製薬株式会社 開発研究所内 Saitama, (JP)	(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: <b>1,4-DISUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES</b>  (54)発明の名称 <b>1,4 ジ置換ピペリジン誘導体</b>  (57) Abstract 1,4-Disubstituted piperidine derivatives represented by general formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Ar represents heteroaryl having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and optionally fused to aryl or benzene (wherein each hydrogen on the aryl and heteroaryl rings may be substituted by lower alkyl, halogeno, lower alkoxy, amino or hydroxymethyl); R <sup>1</sup> represents C <sub>4</sub> cycloalkyl having one or two hydroxyl groups on the ring; R <sup>2</sup> represents heteroarylalkyl having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and optionally fused to saturated or unsaturated aliphatic C <sub>5-15</sub> hydrocarbon, aralkyl, arylalkenyl or benzene (wherein each hydrogen on the aralkyl, arylalkenyl and heteroarylalkyl rings may be substituted by lower alkyl, halogeno, lower alkoxy, amino or hydroxymethyl); and X represents O or NH. Because of having a selective muscarine M <sub>3</sub> receptor antagonism, these compounds are useful as safe remedies or preventives with little side effects for respiratory diseases such as asthma, chronic respiratory obstruction and pulmonary fibrosis; urologic diseases in association with urination disorders such as frequent urination, urgency of micturition and urinary incontinence; and digestive diseases such as irritable bowel syndrome and convulsion or motor hypernergia of digestive tracts.		



## (57) 要約

本発明は、一般式 [I]



[式中、Arはアリール基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（但し、アリール基及びヘテロアリール基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、R<sup>1</sup>は1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基（但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基及びヘテロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、そしてXはO又はNHを表す]で示される1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体及びその薬学的に許容されうる塩。

本発明の置換ヘテロ芳香環誘導体は選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有することにより、副作用が少なく安全で有効な、喘息、慢性気道閉塞及び肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感及び尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸及び消化管の痙攣若しくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療又は予防剤として有用である。

## 参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BH	ブルハナ・ファソ	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	モラウイ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス			NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SD	スーダン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
		LK	スリランカ				

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

1

## 明 細 書

### 1, 4 - ジ置換ピペリジン誘導体

#### 5 技術分野

本発明は、新規な 1, 4 - ジ置換ピペリジン誘導体、並びにその製造方法、それを含む医薬及びその医薬としての使用、特に各種の呼吸器系疾患、泌尿器系疾患又は消化器系疾患の治療又は予防のための使用に関する。更に詳細には、本発明は選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有することにより、副作用が少なく安全で有効な、喘息、慢性気道閉塞及び肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感及び尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸及び消化管の痙攣若しくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療又は予防剤を提供するものである。

#### 背景技術

15 ムスカリン受容体拮抗作用を有する化合物は気管支拡張、胃腸運動抑制、酸分泌抑制、口渇、散瞳、膀胱収縮抑制、発汗減少、頻脈等を引き起こすことが知られている [Basic and Clinical Pharmacology 4th Ed., (APPLETON & LANGE) PP83-PP92, (1989); Drug News & Perspective, 5 (6), PP345-PP352  
20 (1992) 等参照]。

このムスカリン受容体には3種のサブタイプが存在し、M<sub>1</sub>受容体は主に脳に、M<sub>2</sub>受容体は心臓等に、そしてM<sub>3</sub>受容体は平滑筋や腺組織に存在する。ムスカリン受容体に拮抗作用を有する化合物は、現在までに数多く知られて  
25 いるが、既存の化合物はムスカリン受容体の3種のサブタイプに対して非選択的に拮抗するため、呼吸器系疾患の治療剤又は予防剤として用いようとする場合、口渇、悪心、散瞳等の副作用、特にM<sub>2</sub>受容体に起因する心悸亢進等の心臓に関わる副作用が問題となり、その改善が強く求められている。

#### 30 発明の開示

WO 97/45414

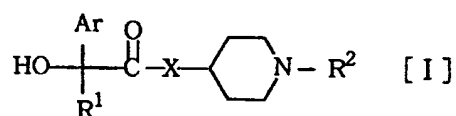
PCT/JP97/01770

2

本発明者らは、ムスカリンM<sub>3</sub>受容体に対して選択的拮抗作用を示す化合物を鋭意検討した結果、一般式〔I〕

本発明は、一般式〔I〕

5



〔式中、Arはアリール基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（但し、アリール基及びヘテロアリール基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、R<sup>1</sup>は1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基（但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基及びヘテロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、そしてXはO又はNHを表す〕で示される新規な1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体及び薬学的に許容されうる塩を提供するものである。

本発明により提供される上記式〔I〕の化合物は、有効な選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有しており、そのため、副作用が少なく安全であり、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感、尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸、消化管の痙攣若しくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療又は予防のために極めて有用である。

以下に、明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明についてさらに詳細に説明する。

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

3

アリール基とは炭素数6～11個の単環性又は双環性のアリール基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。

ベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基とは、  
5 例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、5-ピラゾリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、2-ピラジニル基、3-  
10 -ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-キノリニル基、2-ベンゾチエニル基又は2-インドリル基を挙げることができる。

「1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基」としては、例えば、1-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2, 3-ジヒドロキシシクロブチル基、1, 2-ジヒドロキシシクロペンチル基、1, 3-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 4-ジヒドロキシシクロペンチル基、3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 3-ジヒドロキシシクロヘキシル基、3, 4-ジヒドロキシシクロヘキシル基が挙げられる。

「炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基」は、炭素数5  
25 ～15個の直鎖状若しくは分岐状であり、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基及びシクロアルキルアルケニル基、ビスシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスシクロアルキルアルキル基及びビスシクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されてい  
30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

4

てもよいシクロアルケニルアルキル基及びシクロアルケニルアルケニル基、  
ビスシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていて  
もよいビスシクロアルケニルアルキル基及びビスシクロアルケニルアルケニル  
基、シクロアルキルアルキニル基、シクロアルケニルアルキニル基等を包含  
5 する。

そのような脂肪族炭化水素基としては、具体的に例えば、1-メチルブチ  
ル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、ペンチル基、ネオペンチ  
ル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル  
基、4-メチルペンチル基、ヘキシル基、1-メチルヘキシル基、2-メチ  
10 ルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチル  
ヘキシル基、2, 4-ジメチルペンチル基、2-エチルヘキシル基、4, 5  
-ジメチルヘキシル基、4, 4-ジメチルペンチル基、ヘプチル基、4-メ  
チルヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデ  
シル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等のアルキル基；

15 3-メチル-2-ブテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-  
ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニ  
ル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4  
-メチル-4-ペンテニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-  
ヘキセニル基、4-メチル-2-ヘキセニル基、4-メチル-3-ヘキセニ  
20 ル基、4-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-2-ヘキセニル基、5  
-メチル-3-ヘキセニル基、5-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル  
-2-ヘプテニル基、5-メチル-3-ヘプテニル基、5-メチル-4-ヘ  
プテニル基、5-メチル-5-ヘプテニル基、3, 4-ジメチル-2-ペン  
テニル基、3, 5-ジメチル-3-ペンテニル基、4, 5-ジメチル-2-  
25 ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-3-ヘキセニル基、4, 5-ジメチル-  
4-ヘキセニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、ウンデセニル  
基、ドデセニル基、トリデセニル基、テトラデセニル基、ペンタデセニル基  
等のアルケニル基；

2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、4-メチル-2  
30 -ペンチニル基、オクチニル基、ノニニル基、デシニル基、ウンデシニル



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

5

基、ドデシニル基、トリデシニル基、テトラデシニル基、ペンタデシニル基等のアルキニル基；

シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロプロピルブチル基、シクロプロピルペンチル基、シクロプロピルヘキシル基、シクロプロ  
5 ピルヘブチル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロブチルブチル基、シクロブチルペンチル基、シクロ  
ペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、  
シクロペンチルブチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル  
基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘキシルブチル基、シクロヘブチル  
10 メチル基、シクロヘブチルエチル基、シクロヘブチルプロピル基、シクロヘ  
ブチルブチル基、シクロオクチルメチル基、シクロオクチルエチル基、シク  
ロオクチルプロピル基、シクロオクチルブチル基、1-メチルシクロペンチ  
ルメチル基、2-メチルシクロペンチルメチル基、3-メチルシクロペンチ  
ルメチル基、1-エチルシクロペンチルメチル基、2-エチルシクロペンチ  
15 ルメチル基、3-エチルシクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチ  
ル基、2-(1-メチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-メチルシク  
ロペンチル)エチル基、2-(3-メチルシクロペンチル)エチル基、2-  
(1-エチルシクロペンチル)エチル基、2-(2-エチルシクロペンチ  
ル)エチル基、2-(3-エチルシクロペンチル)エチル基、1-メチルシ  
20 クロヘキシルメチル基、2-メチルシクロヘキシルメチル基、3-メチルシ  
クロヘキシルメチル基、4-メチルシクロヘキシルメチル基、1-エチルシ  
クロヘキシルメチル基、2-エチルシクロヘキシルメチル基、3-エチルシ  
クロヘキシルメチル基、4-エチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘキシ  
ルエチル基、2-(1-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(2-メチ  
25 ルシクロヘキシル)エチル基、2-(3-メチルシクロヘキシル)エチル  
基、2-(4-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(1-エチルシクロ  
ヘキシル)エチル基、2-(2-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-  
(3-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-(4-エチルシクロヘキシ  
ル)エチル基、1-メチルシクロヘブチルメチル基、2-メチルシクロヘブ  
30 チルメチル基、3-メチルシクロヘブチルメチル基、4-メチルシクロヘブ

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

6

チルメチル基、1-エチルシクロヘプチルメチル基、2-エチルシクロヘプ  
チルメチル基、3-エチルシクロヘプチルメチル基、4-エチルシクロヘプ  
チルメチル基、2-シクロヘプチルエチル基、2-(1-メチルシクロヘプ  
チル)エチル基、2-(1-メチルシクロヘプチル)エチル基、2-(2-  
5  メチルシクロヘプチル)エチル基、2-(3-メチルシクロヘプチル)エチ  
ル基、2-(4-メチルシクロヘプチル)エチル基、2-(1-エチルシク  
ロヘプチル)エチル基、2-(2-エチルシクロヘプチル)エチル基、2-  
(3-エチルシクロヘプチル)エチル基、2-(4-エチルシクロヘプチ  
ル)エチル基、1-メチルシクロオクチルメチル基、2-メチルシクロオク  
10  チルメチル基、3-メチルシクロオクチルメチル基、4-メチルシクロオク  
チルメチル基、5-メチルシクロオクチルメチル基、1-エチルシクロオク  
チルメチル基、2-エチルシクロオクチルメチル基、3-エチルシクロオク  
チルメチル基、4-エチルシクロオクチルメチル基、5-エチルシクロオク  
チルメチル基、2-(1-メチルシクロオクチル)エチル基、2-(2-メ  
15  チルシクロオクチル)エチル基、2-(3-メチルシクロオクチル)エチル  
基、2-(4-メチルシクロオクチル)エチル基、2-(5-メチルシクロ  
オクチル)エチル基、2-(1-エチルシクロオクチル)エチル基、2-  
(2-エチルシクロオクチル)エチル基、2-(3-エチルシクロオクチ  
ル)エチル基、2-(4-エチルシクロオクチル)エチル基、2-(5-エ  
20  チルシクロオクチル)エチル基等のシクロアルキル環上の任意の水素原子が  
低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基；  
シクロプロピリデンエチル基、シクロプロピリデンプロピル基、シクロプロ  
ピリデンブチル基、シクロプロピリデンペンチル基、シクロブチリデンエチ  
ル基、シクロブチリデンプロピル基、シクロブチリデンブチル基、シクロブ  
25  チリデンペンチル基、シクロペンチリデンエチル基、シクロペンチリデンブ  
ロピル基、シクロペンチリデンブチル基、シクロペンチリデンペンチル基、  
シクロヘキシリデンエチル基、シクロヘキシリデンプロピル基、シクロヘキ  
シリデンブチル基、シクロヘキシリデンペンチル基、シクロヘブチリデンエ  
チル基、シクロヘブチリデンプロピル基、シクロヘブチリデンブチル基、シ  
30  クロヘブチリデンペンチル基、シクロオクチリデンエチル基、シクロオクチ

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

7

リデンプロピル基、シクロオクチリデンブチル基、シクロオクチリデンペンチル基等のシクロアルキリデンアルキル基；

シクロプロピルプロベニル、シクロプロピルブテニル基、シクロプロピルペンテニル基、シクロプロピルヘキセニル基、シクロプロピルヘブテニル基、  
5 シクロブチルプロベニル基、シクロブチルブテニル基、シクロブチルペンテニル基、シクロブチルプロベニル基、シクロブチルブテニル基、シクロブチルペンテニル基、シクロヘキシルプロベニル基、シクロヘキシルブテニル基、シクロヘキシルペンテニル基、シクロヘブチルプロベニル基、シクロオクチルプロベニル基等のシクロアルキルアルケニル基；

10 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 1-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 2-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 3-イルメチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 7-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 1-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 2-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 3-イルメチル基、  
15 ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 1-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 2-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 3-イルエチル基、ビシクロ [4. 1. 0] ヘプター 7-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 1-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 2-イルエチル基、ビシクロ [3. 3. 0] オクター 3-イルエチル基、  
20 ビシクロ [3. 2. 1] オクター 1-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター 2-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター 3-イルメチル基、ビシクロ [3. 2. 1] オクター 8-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 1-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 2-イルメチル基、ビシクロ [4. 4. 0] デカー 3-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 1-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 2-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 3-イルメチル基、ビシクロ [4. 3. 0] ノナー 7-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 1-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 2-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 3-イルメチル基、ビシクロ [3. 3. 1] ノナー 9-イルメチル基、ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-1-イルメチル

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

8

基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イルメチル基、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサ-6-イルメチル基等のビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルキル基；

5      ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-1-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-7-イルエテニル基等のビスクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルキルアルケニル基；

10      シクロプロピルプロピニル、シクロプロピルブチニル基、シクロプロピルペンチニル基、シクロプロピルヘキシニル基、シクロプロピルヘプチニル基、シクロブチルプロピニル基、シクロブチルブチニル基、シクロブチルペンチニル基、シクロペンチルプロピニル基、シクロペンチルブチニル基、シクロペンチルペンチニル基、シクロヘキシルプロピニル基、シクロヘキシルブチニル基、シクロヘキシルペンチニル基等のシクロアルキルアルキニル基；

15      シクロプロペニルエチル基、シクロプロペニルプロピル基、シクロプロペニルブチル基、シクロプロペニルペンチル基、シクロプロペニルヘキシル基、シクロプロペニルヘプチル基、シクロブテニルメチル基、シクロブテニルエチル基、シクロブテニルプロピル基、シクロペンテニルメチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘキセニルエチル基、シクロヘプテニルメチル基、シクロヘプテニルエチル基、シクロオクテニルメチル基、シクロオクテニルエチル基、(1-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロペンテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロペンテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル

20

25

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

9

基、(1-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(6-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロヘキセニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘキセニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(2-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(7-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(7-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(7-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(3-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(6-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(6-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(6-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(4-メチル-4-シクロヘプテニル)メチル基、(5-メチル-3-シクロヘプテニル)メチル基、(5-メチル-2-シクロヘプテニル)メチル基、(5-メチル-1-シクロヘプテニル)メチル基、(1-メチル-2-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-3-シクロオクテニル)メチル基、(1-メチル-4-シクロオクテニル)メチル基、(2-メチル-1-シクロオクテニル)メチル基、(2

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

10

ーメチルー２ーシクロオクテニル)メチル基、(２ーメチルー３ーシクロオ  
クテニル)メチル基、(２ーメチルー４ーシクロオクテニル)メチル基、  
(８ーメチルー４ーシクロオクテニル)メチル基、(８ーメチルー３ーシク  
ロオクテニル)メチル基、(８ーメチルー２ーシクロオクテニル)メチル  
5 基、(８ーメチルー１ーシクロオクテニル)メチル基、(３ーメチルー１ー  
シクロオクテニル)メチル基、(３ーメチルー２ーシクロオクテニル)メチ  
ル基、(３ーメチルー３ーシクロオクテニル)メチル基、(３ーメチルー４  
ーシクロオクテニル)メチル基、(７ーメチルー４ーシクロオクテニル)メ  
チル基、(７ーメチルー３ーシクロオクテニル)メチル基、(７ーメチルー  
10 ２ーシクロオクテニル)メチル基、(７ーメチルー１ーシクロオクテニル)  
メチル基、(４ーメチルー１ーシクロオクテニル)メチル基、(４ーメチル  
ー２ーシクロオクテニル)メチル基、(４ーメチルー３ーシクロオクテニ  
ル)メチル基、(４ーメチルー４ーシクロオクテニル)メチル基、(６ーメ  
チルー４ーシクロオクテニル)メチル基、(６ーメチルー２ーシクロオクテ  
15 ニル)メチル基、(６ーメチルー２ーシクロオクテニル)メチル基、(６ー  
メチルー１ーシクロオクテニル)メチル基、(５ーメチルー１ーシクロオク  
テニル)メチル基、(５ーメチルー２ーシクロオクテニル)メチル基、(５  
ーメチルー３ーシクロオクテニル)メチル基、(５ーメチルー４ーシクロオ  
クテニル)メチル基等のシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アル  
20 キルで置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基；  
ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター２ーエンー１ーイルメチル基、ビスクロ  
〔４．１．０〕ヘプター３ーエンー１ーイルメチル基、ビスクロ〔４．１．  
０〕ヘプター４ーエンー１ーイルメチル基、ビスクロ〔４．１．０〕ヘプタ  
ー３ーエンー２ーイルメチル基、ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター４ーエン  
25 ー２ーイルメチル基、ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター２ーエンー３ーイル  
メチル基、ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター３ーエンー３ーイルメチル基、  
ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター４ーエンー３ーイルメチル基、ビスクロ  
〔４．１．０〕ヘプター２ーエンー７ーイルメチル基、ビスクロ〔３．３．  
０〕オクター２ーエンー２ーイルメチル基、ビスクロ〔３．３．０〕オクタ  
30 ー２ーエン３ーイルメチル基、ビスクロ〔４．１．０〕ヘプター２ーエンー

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

11

- 1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-2-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-4-イルエチル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-1-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルエチル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルエチル基等のビスクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルケニルアルキル基；
- 10   ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-1-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-1-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-1-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-2-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-2-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-3-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-3-エン-3-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-4-エン-3-イルエテニル基、ビスクロ [4. 1. 0] ヘプター-2-エン-7-イルエテニル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-2-イルエテニル基、ビスクロ [3. 3. 0] オクター-2-エン-3-イルエテニル基等のビスクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキルで置換されていてもよいビスクロアルケニルアルケニル基；
- 15   シクロプロベニルプロベニル基、シクロプロベニルブテニル基、シクロブテニルブテニル基、シクロペンテニルプロベニル基、シクロペンテニルブテニル基、シクロプロベニルペンテニル基、シクロプロベニルヘキセニル基、シクロプロベニルヘプテニル基、シクロブテニルプロベニル基、シクロヘキセニルプロベニル基、シクロヘキセニルブテニル基等のシクロアルケニルアルケニル基；
- 20   シクロプロベニルプロピニル基、シクロプロベニルブチニル基、シクロプロベニルペンチニル基、シクロプロベニルヘキシニル基、シクロプロベニルヘプチニル基、シクロブテニルプロピニル基、シクロブテニルブチニル基、シ
- 25
- 30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

12

クロペンテニルプロピニル基、シクロペンテニルブチニル基、シクロヘキセニルプロピニル基、シクロヘキセニルブチニル基等のシクロアルケニルアルキニル基等が挙げられる。

5 アラルキル基とは炭素数7～12個の単環性又は双環性のアラルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等を挙げることができる。

アリールアルケニル基とは炭素数8～12個の単環性又は双環性のアリールアルケニル基を意味し、例えばスチリル基、フェニルプロベニル基、ナフチルエテニル基等を挙げることができる。

10 ベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基とは、例えば2-ピリジルメチル基、2-ピリジリエチル基、2-ピリジルプロピル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、3-イミダゾリルメチル基、  
15 4-イミダゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、5-ピラゾリルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピラジニルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、2-キノリニルメチル基、2-ベンゾチエニルメチル基又は2-インドリルメチル基を挙げることができる。

「ハロゲン原子」なる語はフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子を包含する。

25 「低級アルキル基」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは、炭素数1ないし6個の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポ

30



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

13

キシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基又はイソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基とは、炭素数2ないし7個の直鎖状又は分岐状のアルコキシカルボニル基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基又はイソヘキシルカルボニル基等が挙げられる。

アラルキルオキシカルボニル基とは、炭素数7ないし10個のアラルキルオキシカルボニル基を示し、例えばベンジルオキシカルボニル基又はフェニルオキシカルボニル基等が挙げられる。

保護された水酸基とは、アセチル基等のアシル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等のアルキルシリル基、トリチル基、イソプロピリデンケタール、エチレンケタール、トリメチレンケタールの形で保護された水酸基を意味する。

保護されたアミノ基とはアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等のアシル基、トリチル基等の保護基で保護されたアミノ基を意味する。

また脱保護とは有機化学の分野で通常用いられる、例えば加水分解、加水素分解等による保護基の除去を意味する。

前記一般式 [I] において、

(1) Arはアリール基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基（但し、アリール基及びヘテロアリール基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、中でもフェニル基が好ましい。

WO 97/45414

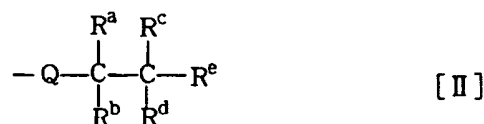
PCT/JP97/01770

14

(2) R<sup>1</sup>は1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、特に1-ヒドロキシシクロプロピル基、1-ヒドロキシシクロブチル基、1-ヒドロキシシクロペンチル基、1-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、2-ヒドロキシシクロペンチル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、3-ヒドロキシシクロブチル基、3-ヒドロキシシクロペンチル基、3-ヒドロキシシクロヘキシル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2, 3-ジヒドロキシシクロブチル基、1, 2-ジヒドロキシシクロペンチル基、1, 3-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 4-ジヒドロキシシクロペンチル基、3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル基、2, 3-ジヒドロキシシクロヘキシル基、3, 4-ジヒドロキシシクロヘキシル基が好ましい。

(3) XはO又はNHを表し、中でもNHが好ましい。

(4) R<sup>2</sup>は炭素数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリーラルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリーラルキル基を(但し、該アラルキル基、アラキルアルケニル基及びヘテロアリーラルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)を表し、中でも下記式 [I I]



[式中、Qは炭素数1～4個のアルキレン基、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はテトラメチレン基等を表し、R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>はそれぞれ水素原子を表すか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>は一緒になって単結合を形成し、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>は同一若しくは相異なり、それぞれ、水素原子、低級アルキル基又は炭素数3～8個のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ビスシクロアルキル基若しくはビスシクロアルケニル基を表すか、或いはR<sup>b</sup>とR<sup>d</sup>又

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

15

はR<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>は、それぞれ一緒になって炭素数3～8個のシクロアルキル基、シクロアルケニル基、ビスシクロアルキル基又はビスシクロアルケニル基を形成する]で示される基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロペニル基又は2-ピリジルメチル基、2-ピリジリエチル基、2-ピリジルプロピル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、5-ピラゾリルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピラジニルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、2-キノリニルメチル基、2-ベンゾチエニルメチル基又は2-インドリルメチル基（但し、該ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプロペニル基及びヘテロアリールアルキル基は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）が好適である。

本発明の化合物は、その置換の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体が存在することがあるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及びそれらの混合物をも包含する。

また、本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在することができ、そのような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機カルボン酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。

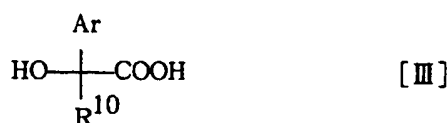
本発明の前記一般式〔I〕の化合物は、例えば、

(a) 一般式〔I I I〕

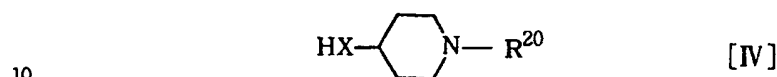
WO 97/45414

PCT/JP97/01770

16



- 5      [式中、 $\text{R}^{10}$ は未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又は未保護若しくは保護されたオキソ基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、 $\text{Ar}$ は前記の意味を有する] で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体を、一般式 [I V]



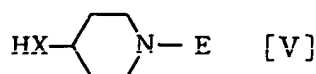
- 10      [式中、 $\text{R}^{20}$ は炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基（但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基及びヘテロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドロキシメチル基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基で置換されていてもよい）を表し、そして
- 15       $\text{X}$ は $\text{NH}$ 又は $\text{O}$ を表す] で示される化合物又はその塩と反応させ、 $\text{R}^{10}$ が保護された1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基の場合は保護基を除去し、 $\text{R}^{10}$ が未保護若しくは保護されたオキソ基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基の場合はそのまま又は保護基を除去した後還元し、そして $\text{R}^{20}$ が保護されたアミノ基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基を有するアラルキル基、アリールアルケニル基又はヘテロアリールアルキル基の場合は、必要に応じて脱保護又は低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基のヒドロキシメチル基への還元又はアミノ基への変換を行い、或いは
- 20      (b) 上記一般式 [I I I] のカルボン酸又はその反応性誘導体を一般式
- 25      [V]

30

WO 97/45414

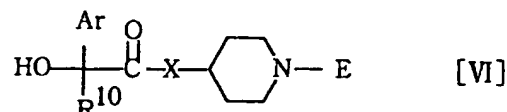
PCT/JP97/01770

17



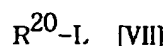
[式中、Eはイミノ基の保護基を表し、Xは前記の意味を有する] で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式 [VI]

5



[式中、Ar、R<sup>10</sup>、X及びEは前記の意味を有する] で示される化合物を脱保護した後、一般式 [VII]

10



[式中、Lは脱離基を表し、そしてR<sup>20</sup>は前記の意味を有する] で示される化合物と、必要に応じて塩基の存在下に反応させ、そして必要に応じて上記したR<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>の変換反応を行い、或いは

15

(c) 上記一般式 [VI] の化合物を脱保護した後、一般式 [VIII]



[式中、R<sup>21</sup>は炭素数4～14個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基若しくはヘテロアリールアルキル基（但し、該アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基若しくはヘテロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドロキシメチル基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基で置換されていてもよい）を表す] で示される化合物と還元的アルキル化反応に付し、そして必要に応じて上記したR<sup>10</sup>及びR<sup>21</sup>の変換反応

20

25

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

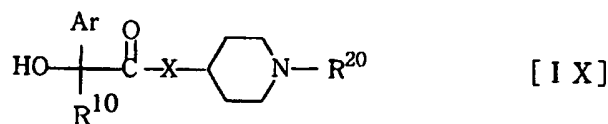
18

を行うことにより製造することができる

また、上記式 [V I I] において、L によって表される「脱離基」としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のアルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

さらに、上記式 [V] 及び [V I] において、E によって表される「イミノ基の保護基」としては、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等の低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

前記製造工程 (a) において、式 [I I I] のカルボン酸は、式 [I V] の化合物又はその塩と適当な縮合剤の存在下で反応せしめられ、下記一般式 [I X]



[式中、Ar、R<sup>10</sup>、X及びR<sup>20</sup>は前記の意味を有する] で表されるカップリング化合物が得られる。

上記縮合反応において、出発原料として使用される式 [I I I] のカルボン酸は、例えば、後述の参考例に記載した方法等により製造することができる。

また、上記反応において用いられる縮合剤としては、カルボキシル基と水

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

19

酸基又はアミノ基との間の縮合反応に際して有機合成化学分野で通常用いられる、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド-トリフェニルホスフィン等が挙げられ、特に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドが好ましい。

これら縮合剤の使用量は厳密に制限されるものではないが、通常、式 [I I I] の化合物1モルに対して1~5当量、特に1~2当量の範囲内とすることができる。

また、上記縮合反応は、必要に応じて、塩基の存在下で実施することができ、用いる塩基としては、例えば、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特に4-ジメチルアミノピリジンが好ましい。

該縮合反応は不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常、-70℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは-20℃~100℃の範囲内とすることができ、かかる条件下に反応は、通常、5分間~7日間、好ましくは10分間~24時間で終了せしめることができる。

式 [I I I] の化合物に対する式 [I V] の化合物又はその塩の使用割合は、厳密に制限されるものではなく、これら化合物の種類や用いる反応条件等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I I] の化合物1モルあたり式 [I V] の化合物又はその塩は、1~5モル、好ましくは1~2モルの範囲内で使用することができる。

また、前記式 [X] のカップリング化合物は、式 [I I I] のカルボン酸

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

20

を反応性誘導体に変換した後、式 [I V] の化合物又はその塩と縮合させることによっても得ることができる。

式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体としては、例えばエステル化又はアミド化反応においてカルボキシル基の活性化のために有機合成化学の分野で通常使用される、例えば混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が挙げられる。

式 [I I I] のカルボン酸の混合酸無水物は、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；アセチルクロリド、ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができ、活性エステルは、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 -エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、ジピリジルジスルフィド - トリフェニルホスフィン等の縮合剤の存在下、例えばN - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させ得ることができ、活性アミドは、式 [I I I] のカルボン酸を常法に従って、例えば1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体と式 [I V] の化合物又はその塩との縮合反応は、不活性な溶媒中で行うことが好ましく、そのような不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン又は上記溶媒の混合物が挙げられ、特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が好ましい。

反応温度は、通常、- 70 °Cないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

21

−20℃〜100℃の範囲内とすることができる。

また、式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体に対する式 [I V] の化合物又はその塩の使用割合は厳密に制限されるものではなく、該反応性誘導体の種類等に応じて変えることができるが、通常、式 [I I I] のカルボン酸の反応性誘導体 1 モルあたり式 [I V] の化合物又はその塩は 1〜5 モル、好ましくは 1〜2 モルの範囲内で用いることができる。

一般式 [I X] で表される縮合化合物中、R<sup>10</sup>が保護された 1〜2 個の水酸基又は未保護若しくは保護されたオキソ基を環上に有する炭素数 3〜6 個のシクロアルキル基である場合は保護基の除去及び／又は還元を行い、R<sup>20</sup>が保護されたアミノ基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基を有するアラルキル基、アリールアルケニル基又はヘテロアリールアルキル基の場合は、必要に応じて脱保護又は低級アルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基のヒドロキシメチル基への還元又はアミノ基への変換反応を行うが、これらは有機化学の分野でよく知られた通常の方法により行うことができる。

例えば式 [I X] の化合物におけるケタールの形で保護された水酸基及びオキソ基からの保護基の除去は、通常、含水溶媒中で無機酸、有機酸、弱酸性塩等を用いて行うことができ、該無機酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が挙げられ、有機酸としては、例えばパラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸等が挙げられ、また、該弱酸性塩としては、例えば、塩化アンモニウム、ピリジニウム パラトルエンスルホネート等が挙げられる。含水溶媒としては、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフラン、含水ジオキサン等が好ましい。反応は通常、触媒量〜5 当量、好ましくは、触媒量〜1 当量の酸又は塩を用いて 0℃〜100℃、好ましくは室温〜80℃の温度にて行うことができる。

脱保護により得られたオキソ基の還元は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等の水素化金属錯体等を用いて行うことができる。

また、製造工程 (b) において、第一段階における式 [I I I] のカルボン酸又はその反応性誘導体と式 [V] のピペリジン誘導体との縮合反応は、

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

22

製造工程 (a) における式 [I I I] のカルボン酸又はその反応性誘導体と式 [I V] の化合物との縮合反応と同様にして実施することができる。

この縮合反応により得られる前記式 [V I] の化合物は、次いで、イミノ基の保護基が除去される。

5       式 [V I] の化合物からのイミノ保護基の除去は、それ自体既知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981年) 等に記載の方法又は  
10       それに準ずる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

酸による加溶媒分解は、通常、例えば塩化メチレン、アニソール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール等の不活性溶媒若しくはそれらと水との混合溶媒中か、又は溶媒の非存在下で、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等の酸を用いて、好ましくは約 0℃～約 100℃  
15       の範囲内の温度で 10 分間～24 時間処理することにより行うことができる。

塩基による加溶媒分解は、通常、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒又はそれらと水との混合溶媒中、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等を、好ましくは約 -20℃～約 80℃  
20       の範囲内の温度で 10 分間～24 時間作用させることにより行われる。

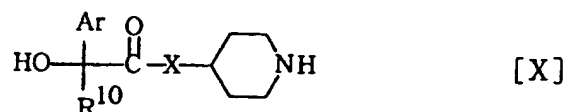
接触還元は、通常、例えばメタノール、エタノール、水、酢酸等の不活性溶媒又はその混合溶媒中、例えばパラジウム-炭素触媒、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金触媒等の触媒を用いて、好ましくは約 1～約 20 kg/cm<sup>2</sup> の水素圧下に、好ましくは約 0℃～約 40℃の範囲内の温度  
30       で 10 分間～24 時間接触還元することにより行われる。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

23

かくして得られる一般式 [X]



5

[式中、Ar、R<sup>10</sup>及びXは前記の意味を有する] で表される化合物は、第2段階において、式 [V I I] の化合物と、必要に応じて、塩基の存在下に反応せしめられる。

式 [X] の化合物と式 [V I I] の化合物との反応は、適当な溶媒中、通常、ほぼ等モル量又はどちらか一方を少過剰量（例えば、式 [X] の化合物1モルあたり式 [V I I] の化合物1～1.3モルの割合で）使用して行われるが、必要に応じてどちらか一方を大過剰使用して行うこともできる。また必要に応じて適当な塩基や反応助剤を用いて行うこともできる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、用いる塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属重炭酸塩；例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU)、1，5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミンが挙げられ、特にN，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

上記反応に使用しうる反応助剤としては、例えば、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ヨウ化物が挙げられ、特に

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

24

ヨウ化カリウムが好ましい。

通常、反応温度は、約0℃～溶媒の沸点までの温度が用いられ、また反応時間は10分間～48時間とすることができるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の条件を用いることもできる。

- 5       そして必要に応じて、製造工程（a）において記載したR<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>の変換反応を行う。

さらに、製造工程（c）に従う前記式[X]の化合物の式[V I I I]のアルデヒドによる還元的アルキル化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類；例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等が挙げられ、特にメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン等が好ましい。

10

反応温度は、通常、約-30℃～約200℃、好ましくは約0℃～約100℃とすることができ、また、反応時間は、通常、10分間～7日間、好ましくは10分間～24時間とすることができる。

15

また、上記還元的アルキル化反応は、シッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で行うことが好ましく、そのためのpH調節に用いる酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

20       還元的アルキル化は、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体等を用いるか、又は例えばパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いた接触還元により行うことができ、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いて行うことが好ましい。特にシッフ塩基が生成しやすい弱酸性下で還元反応を行う場合、酸性下で比較的安定なシアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用いることが好ましい。

25

還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、還元剤の使用量は、通常、式[X I]の化合物1モルに対して、1モル～過剰モル、好ましくは1～10モルとすることができる。

30

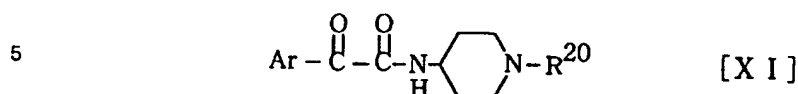
WO 97/45414

PCT/JP97/01770

25

そして必要に応じて、製造工程（a）において記載したR<sup>10</sup>及びR<sup>21</sup>の変換反応を行う。

また本発明化合物の製造の別法としては、例えば一般式



10

〔式中、Ar及びR<sup>20</sup>は前記の意味を有する〕で表される化合物に、シクロペンタノン又はシクロヘキサノンを塩基の存在下に反応し、ついでシクロアルキル基上のオキシ基を還元し、更に必要に応じて前記のR<sup>20</sup>の変換反応を行う方法がある。

この反応は通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、-80℃～室温の範囲で行われる。また使用できる塩基としては、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。

15

以上に述べた製造工程（a）、（b）、（c）及び上記別法で得られる式〔I〕の化合物は、それ自体既知の方法、例えばシリカゲル、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の常用の分離手段を用いて精製・単離することができる。

20

また、本発明の化合物及び中間体は、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体として存在するが、本発明の化合物は立体異性的にみて純粋な形の物質及びそれらの混合物をも包含する。本発明の化合物及び中間体がラセミ体である場合の光学分割は、キラルな担体を用いる高速液体クロマトグラフィー又はジアステレオメリックな塩の分別結晶化等の通常的手段により達成される。

25

上記の方法により得られる一般式〔I〕の化合物は、常法により薬学的に許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離アミンへの変換も常法に従って行うことができる。

30

本発明の式〔I〕の化合物は、強力かつ選択的ムスカリン受容体結合阻害作用ならびにin vitro及びin vivoでのムスカリン受容体拮抗作用を示す。本発明の化合物がもつかかる作用は、以下に示すムスカリン

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

26

受容体結合阻害試験及びムスカリン受容体拮抗試験によって実証される。これらの試験において、阻害作用及び拮抗作用は、標識リガンドとして  $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの結合を50%抑制する被検化合物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) より算出した解離定数 ( $K_i$ ) で求めた。

5 ムスカリン受容体結合阻害試験

ハーグリーブス (H a r g r e a v e s) らの方法 [B r . J .  
P h a r m a c o l . , 1 0 7 巻, 4 9 4 - 5 0 1 頁 (1 9 9 2 年) ] を改  
良して行った。すなわち、CHO細胞ムスカリン性アセチルコリンレセプ  
ター (R e c e p t o r B i o l o g y 社製)、0. 2 nM  $[^3\text{H}]$ -N  
10 -メチルスコポラミン (8 4 C i / n m o l , N e w E n g l a n d  
N u c l e a r 製) 及び被検化合物を0. 5 ml の5 0 m M トリス-塩酸、  
1 0 m M  $\text{MgCl}_2$ , 1 m M E D T A 溶液 (p H 7 . 4) 中で室温 (約  
2 0 ~ 2 5 °C) 、1 2 0 分間インキュベートした後、0. 5 ml の氷冷した  
トリスバッファーを加えてグラスフィルター (P a c k a r d ユニフィル  
15 タープレート G F / C) で吸引濾過し、1 ml の氷冷したトリスバッ  
ファーで4 回洗浄した。フィルターを5 0 °C で1 時間乾燥後、シンチレーター  
(P a c k a r d マイクロシンチ0) を加えてフィルターに吸着した  $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの放射活性をマイクロプレートシンチレー  
ションカウンター (P a c k a r d トップカウント) で測定した。なお  $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの受容体非特異的結合は、1  $\mu\text{M}$  N-メチル  
20 スコポラミンを添加して求めた。本発明化合物のムスカリン受容体に対する  
結合親和性は、チェン及びプルソフ (C h e n g a n d  
P r u s o f f) の方法 [B i o c h e m . P h a r m a c o l . , 2 2  
巻, 3 0 9 9 - 3 1 0 8 頁 (1 9 7 3 年) ] に従って、標識リガンドである  
25  $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンの結合を5 0 % 抑制する被検化合物の濃  
度 ( $\text{IC}_{50}$ ) より算出した解離定数 ( $K_i$ ) を求めた。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

27

表1 ムスカリンM<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>及びM<sub>3</sub>受容体結合阻害作用

	K <sub>i</sub> (nM)			m <sub>1</sub> /m <sub>3</sub>	m <sub>2</sub> /m <sub>3</sub>
	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>	m <sub>3</sub>		
実施例6 の化合物	90	2300	18	5.0	130
実施例9の 化合物	960	24000	41	23	590
実施例10 の化合物	170	16000	39	4.3	420

上記表1に示す結果から明らかなように、本発明の化合物はムスカリンm<sub>1</sub>及びm<sub>2</sub>受容体よりもm<sub>3</sub>受容体に対して強い結合阻害活性を示した。

#### ムスカリンM受容体拮抗試験 (in vitro)

##### 1) 摘出ウサギ輸精管におけるM<sub>1</sub>受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。雄性日本白色ウサギ(3kg前後)をペン  
トバルビタール麻酔下で大腿動脈より脱血致死させ、輸精管を摘出した。輸  
精管標本は前立腺に近い部分(長さ1cm)を用いた。標本を20mlのク  
レブス-ヘンゼライト栄養液[95%O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>通気, 32℃, 1μM  
yohimbine (α<sub>2</sub>拮抗薬)を含む]で満たしたマグヌス管内に初  
期張力1.0gにて長軸方向に懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。  
30分間平衡化した後、双極電極を用いて電気刺激(0.5ms, 30V)  
による収縮を20秒毎に惹起させた。電気刺激による収縮が安定した後、  
McN A-343 (2.5×10<sup>-6</sup>M, M<sub>1</sub>選択的アゴニスト)による収  
縮抑制反応を3回観察した(ならしの反応)。新鮮液にて洗浄し収縮が回復  
した後、McN A-343 (10<sup>-7</sup>~10<sup>-5</sup>M)を低濃度から3倍用量に  
て最大反応が得られるまで累積的に投与し、コントロールの用量反応曲線  
を得た。新鮮液にて洗浄し収縮が回復した後、被験化合物を処置して10分後  
より再度McN A-343を累積投与した。McN A-343による反  
応は、McN A-343投与前の収縮高を100%として表した。被験化  
合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

28

( $K_B$ 値)を求めた。

#### 2) 摘出ラット右心房における $M_2$ 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500 g)を脱血致死させ、右心房を摘出した。標本を20 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液(95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$ 通気, 32°C)で満たしたマグヌス管内に初期張力0.5 gにて等尺性に懸垂した。拍動数は心拍計を用いて記録した。30分間平衡化した後、カルバコール( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$  M)を低濃度から3倍用量にて累積的に投与し、拍動数の減少を測定して、コントロールの用量反応曲線を得た。新鮮液にて洗浄し拍動数が回復した後、被験化合物を投与し、その10分後に再びカルバコールを累積的に投与した。カルバコールによる反応は、カルバコール投与前の拍動数を100%として表した。本発明の化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力( $K_B$ 値)を求めた。

#### 3) 摘出ラット気管における気道 $M_3$ 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット(300~500 g)を脱血致死させ、気管を摘出した。気管を2 mm幅のリング状にしたのち、腹側軟骨部分を切り開き横切標本を作成した。標本を5 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液(95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$ 通気, 32°C)で満たしたマグヌス管内に、初期張力1.0 g、静止張力0.6 gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 $10^{-4}$  Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し(或いは無処置)、その10分後からカルバコール( $10^{-8}$ ~ $10^{-3}$  M)を3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、本発明の化合物の拮抗効力( $K_B$ 値)を求めた。

#### 4) 摘出ラット回腸における腸管 $M_3$ 受容体拮抗試験

SD系雄性ラット(300~500 g)を脱血致死させ、回腸を摘出し、長さ2 cmの標本を作成した。標本を20 mlのクレブスーヘンゼライト栄養液(95%  $O_2$ , 5%  $CO_2$ 通気, 32°C)で満たしたマグヌス管内に、



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

29

0.5 gの負荷にて懸垂した。標本の張力は等張力性に記録した。1時間平衡化した後、 $10^{-4}$ Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し（或いは無処置）、その10分後からカルバコール（ $10^{-8} \sim 10^{-3}$ M）を低濃度から3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力（ $K_B$ 値）を求めた。

#### 5) 摘出ラット膀胱における膀胱 $M_3$ 受容体拮抗試験

本試験法は常法に従い行った。SD系雄性ラット（200～400 g）を脱血致死させ、膀胱を摘出した。膀胱を正軸方向に八つ切りにし、標本を作成した。標本を5 mlのクレブス-ヘンゼライト栄養液（95%  $O_2$ 、5%  $CO_2$  通気、32℃）で満たしたマグヌス管内に、初期張力0.5 gにて懸垂した。標本の張力は等尺性に記録した。1時間平衡化した後、 $10^{-4}$ Mのカルバコールにより2回収縮させ、2回目のカルバコール収縮をリファレンスの収縮とした。新鮮液にて洗浄し基線に戻った後、被験化合物を投与し（或いは無処置）、その10分後からカルバコール（ $10^{-8} \sim 10^{-3}$ M）を低濃度から3倍用量で累積的に投与し、用量反応曲線を得た。用量反応曲線は各標本におけるリファレンスの収縮を100%として表した。被験化合物処置による用量反応曲線のシフトの程度から、被験化合物の拮抗効力（ $K_B$ 値）を求めた。

表2 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vitro)

	$K_B$ (nM)					$M_1/M_3^*$	$M_2/M_1$
	輪精管 $M_1$	右心房 $M_2$	気管 $M_3$	回腸 $M_3$	膀胱 $M_3$		
実施例6 の化合物	28	1200	10	98	19	2.8	120

\* 気管

上記表2に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は輪精管 $M_1$ 、心房 $M_2$ 、気管 $M_3$ 、回腸 $M_3$ 及び膀胱 $M_3$ の各ムスカリン受容体に対しそれぞれ拮抗し、その作用は気管、回腸及び膀胱の $M_3$ 受容体に対してより

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

30

選択的であり、特に気管M<sub>3</sub>受容体に対して強く拮抗した。すなわち、本発明の化合物は気管M<sub>3</sub>受容体に、より選択的な化合物である。

ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗試験 (i n v i v o)

1) ラットにおける気管支拡張作用 (i. v.)

5 8-11週齢(380-420g)のスプレーグドーリー系雄性ラットをウレタン(750 mg/kg, i. p.)及び $\alpha$ -クロロコース(37.5 mg/kg, i. p.)で麻酔し、気管にカニューレを挿入した。また、薬物投与用として、右総頸静脈にカニューレを挿入した。サクシニルコリン(5 mg/body, s. c.)により自発呼吸を完全に抑制した後、  
10 Pulmonary Mechanics Model 6 (Buxco)を用いて人工換気下にて気道抵抗を測定した。被検物質投与5分前及び投与5分後におけるアセチルコリン(50  $\mu$ g/kg, i. v.)誘発の気道抵抗値を測定し、被検物質投与5分前の気道抵抗値に対する投与5分後の気道抵抗値の割合を算出した。コントロール群として、被検物質の代わりに生理食塩水を用い、同様の操作を行い、気道抵抗値の割合を  
15 算出し、これを100%とした。コントロール群におけるアセチルコリン誘発気道抵抗増加率を50%に抑制する用量をID<sub>50</sub>値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いてID<sub>50</sub>値を算出した。

2) ラットにおける気管支拡張作用 (p. o.)

20 被検物質を経口投与した、8-11週齢(380-420g)のスプレーグドーリー系雄性ラットを投与30分後よりi. v. 試験と同様の処置を施し、気道抵抗を測定した。被検物質投与60分後におけるアセチルコリン(50  $\mu$ /Kg, i. v.)誘発の気道抵抗値を測定した。コントロール群として、被検物質の代わりに生理食塩水を用い、同様の操作を行い、気道抵抗  
25 値を測定し、これを100%とした。コントロール群におけるアセチルコリン誘発気道抵抗値を50%に抑制する用量をID<sub>50</sub>値と定義し、被検物質の用量反応曲線よりプロビット解析を用いてID<sub>50</sub>値を算出した。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

31

表3 ムスカリン受容体拮抗作用 (in vivo)

	気道収縮 ID <sub>50</sub> (mg/kg, i.v.)	気道収縮 ID <sub>50</sub> (mg/kg, p.o.)
実施例6 の化合物	0.080	0.3
atoropine	0.0043	0.27
ipratropium	0.0015	13

上記表3に示す結果から明らかなように、本発明の化合物は経口投与において強い気管支拡張作用を示した。

以上のとおり、本発明の式[I]の化合物は、強力かつ選択的なムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有しており、かつ経口投与において強い気管支拡張作用を示した。従って、副作用の少ない安全な医薬として、殊に、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感、尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸、消化管の痙攣若しくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療又は予防のために、患者に対し経口的又は非経口的に投与することができる。

本発明の化合物は、上記の如き疾患の治療又は予防のために実際に使用するに際して、常法に従い、薬学的に許容されうる添加剤と共に、投与に適した剤形に製剤化することができる。該添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロ

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

32

デキストリン等が挙げられる。

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形のものであってもよい。また、特に注射剤は、予め生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させた形態であってもよく、又は用時に生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させて用いる粉末形態であってもよく、更に場合によっては緩衝剤や保存剤を含有させてもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤の 1. 0～100 重量%、好ましくは 1. 0～60 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を気管支拡張剤として使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0. 1～100 mg/kg を 1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0. 001～10 mg/kg を 1～数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

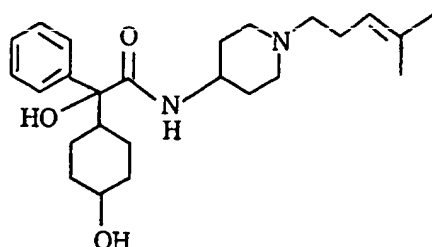
N- [1- (4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシクロヘキシル) -2-フェニルアセト  
アミド  
構造式

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

33



5

工程 1. 4-アミノ-1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン・2塩酸塩の合成

4-*t*-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1.4 g のアセトニトリル  
 20 ml 溶液に炭酸カリウム 4.15 g、5-ブロモ-2-メチル-2-ペン  
 テン 1.14 g 及びヨウ化カリウム 166 mg を順次加え、2.5 時間加  
 熱還流した。室温へ冷却後反応液に水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を  
 飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し  
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン  
 15 / 酢酸エチル = 1 / 1）にて精製し白色固体 1.67 g を得た。これをメタ  
 ノール 16 ml に溶解し、4 N 塩酸-ジオキサソピロ [4.5] デカ-8-イル) -2-ヒ  
 ドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

工程 2. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]  
 2-(1,4-ジオキサソピロ [4.5] デカ-8-イル) -2-ヒ  
 ドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

2-(1,4-ジオキサソピロ [4.5] デカ-8-イル) -2-ヒドロ  
 キシー-2-フェニル酢酸 161 mg の N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml  
 25 溶液に室温にて、1,1'-カルボニルジイミダゾール 100 mg を加え同  
 温にて 1 時間攪拌した。反応液に更に 4-アミノ-1-(4-メチル-3-  
 ペンテニル)ピペリジン 2 塩酸塩 140 mg、トリエチルアミン 0.  
 4 ml、4-ジメチルアミノピリジン 5 mg を順次加え室温にて 1 晩攪拌し  
 た。反応液に飽和重曹水を加えジエチルエーテル抽出し、有機層を水、飽和  
 食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し  
 30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

34

得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 93 mg を油状物質として得た。

工程 3. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-(4-オキソシクロヘキシル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-(1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デカ-8-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 89 mg のアセトン 8 ml 溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 45 mg、水 0.5 ml を加え、室温で 20 時間その後 50°C にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 46 mg を無色泡状物質として得た。

工程 4. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-フェニルアセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]-2-(4-オキソシクロヘキシル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド 41 mg のメタノール 2 ml 溶液に室温にて水素化ホウ素ナトリウム 15 mg を加え同温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1) にて精製し、表題化合物 21 mg を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.94-2.50 (19H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.70-3.00

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

35

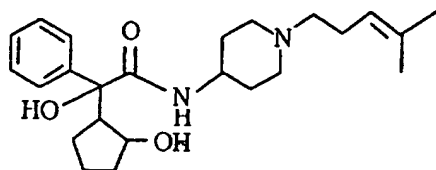
(3 H, m), 3.46–3.60 (1 H, m), 3.61–3.79  
 (1 H, m) 5.00–5.10 (1 H, m), 6.48 (6/7 H,  
 b r d, J = 8.1 H z), 6.73 (1/7 H, b r d, J = 8.  
 0 H z), 7.22–7.40 (3 H, m), 7.54–7.65 (2 H,  
 m)

低分解能 F A B – M S (m/e, (C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
 415

## 実施例 2

N – [1 – (4 – メチル – 3 – ペンテニル) ピペリジン – 4 – イル] – 2 –  
ヒドロキシ – 2 – (2 – ヒドロキシシクロペンチル) – 2 – フェニルアセト  
アミド

構造式



工程 1. N – [1 – (4 – メチル – 3 – ペンテニル) ピペリジン – 4 – イ  
ル] – フェニルグリオキシル酸アミドの合成

フェニルグリオキシル酸 423 mg と メトキシシクロロメタン 253  $\mu$ l  
 を 50 °C で 1 時間 攪拌 した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下 4 – アミノ – 1 – (4 – メチル – 3 – ペンテニル) ピペリジン・2 塩酸塩 600 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 1.46 ml のクロロホルム 15 ml 溶液へ加え室温にて 1 時間 攪拌 した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 477 mg を得た。

工程 2. N – [1 – (4 – メチル – 3 – ペンテニル) ピペリジン – 4 – イ

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

36

ル] - 2 - (2-オキシシクロペンチル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル  
アセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - フェニルグリオキシル酸アミド 70 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液  
に、-78°C で 1.5 M リチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液 0.  
3 ml を滴下し、15 分間攪拌した後シクロペンタノン 19 mg をテトラヒ  
ドロフラン 2 ml に溶解して加え、徐々に室温へと昇温しながら 4 時間攪拌  
した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチル抽出し、有機  
層を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を  
減圧留去し得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー  
(Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール = 10/1) にて精製し、表題化合物 38 mg を無色泡  
状物質として得た。

工程 3. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イ  
ル] - 2-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシシクロペンチル) - 2-フェ  
ニルアセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル] - 2-  
2-(2-オキシシクロペンチル) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセト  
アミドを用い、実施例 1 工程 4 と同様の方法にて表題化合物を製造した。  
R<sub>f</sub> 値小なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>,  
Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール = 10/1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38-1.85 (6H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.85-2.22  
(8H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 2.75-3.10  
(3H, m), 3.61-3.25 (1H, m), 4.00-4.12  
(1H, m), 5.00-5.09 (1H, m), 5.53-5.65  
(1H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 7.22-7.39  
(3H, m), 7.55-7.78 (2H, m)

低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>として) :  
401



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

37

Rf 値大なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>,  
Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=10/1)

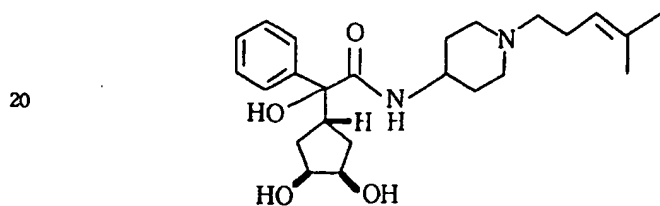
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40-2.42 (16H, m), 1.60 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.80-2.98  
5 (3H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 4.05-4.15 (1/3H, m), 4.60-4.64 (2/3H, m), 5.01-5.10 (1H, m), 5.25-5.72 (1H, m), 6.96-7.07 (1H, m), 7.18-7.39 (3H, m), 7.65-7.78 (2H, m)

10 低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>として) :  
401

### 実施例3

15 N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-(1, 3-trans-3, 4-cis-3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

構造式



25 工程1. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-(1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクター-7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

2-(1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクター-7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い、実施例1工程2と同様の方法にて表題化合物  
30 を製造した。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

38

工程2. N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-(1,3-trans-3,4-cis-3,4-ジヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミドの合成

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-(1,7-trans-1,5-cis-3,3-ジメチル-2,4-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクター-7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド194mgをテトラヒドロフラン8ml-水3ml混液に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物110mgを加え、65°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残査を分取用薄層クロマトグラフィー(Kieselgel™60F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製)クロロホルム/メタノール=4/1)にて精製し、表題化合物80mgを白色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.25-2.38 (14H, m), 1.61 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.66-2.87 (2H, m), 3.34-3.49 (1H, m), 3.60-3.79 (1H, m), 4.08-4.24 (3H, m), 5.00-5.11 (1H, m), 5.90 (1H, brd, J=7.8Hz), 7.25-7.41 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m)

低分解能FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 417

実施例4

N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-(1,2-trans-2,3-cis-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド

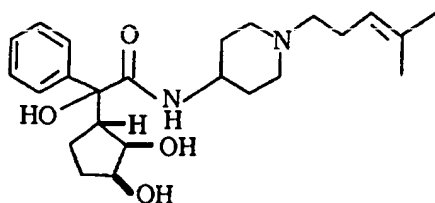
構造式

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

39



5

2-(1,6-trans-1,5-cis-3,3-ジメチル-2,4-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクター-7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸を用い実施例3と同様にして表題化合物を製造した。

Rf値小なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.2-1.4 (2H, m), 1.4-2.0 (8H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.0-2.25 (4H, m), 2.25-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 2.95-3.1 (1H, q, J=11.2 Hz), 3.5-3.85 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.53 (1H, brd, J=8.0 Hz), 7.25-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m)  
低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 417

Rf値小なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.2-2.25 (14H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.25-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (3H, m), 3.6-4.2 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.63 (1H, brd, J=7.7 Hz), 7.25-7.4 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m)  
低分解能 FAB-MS (m/e, (C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+H)<sup>+</sup>として) : 417

30

実施例5

WO 97/45414

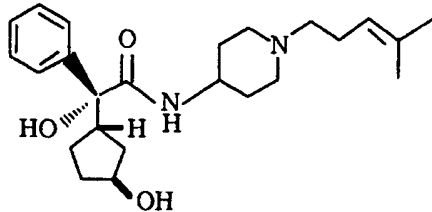
PCT/JP97/01770

40

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-フェニルアセトアミド

構造式

5



10

(2R)-2-ヒドロキシ-2-(3-オキシシクロペンチル)-2-フェニル酢酸を用い、実施例1の工程2及び4と同様にして表題化合物を製造した。

R<sub>f</sub>値小なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1)

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.20-2.38 (22H, m), 2.68-2.90 (2H, m), 3.20-3.42 (1H, m), 3.60-3.85 (2H, m), 4.28-4.48 (1H, m), 5.00-5.11 (1H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 7.20-7.41 (3H, m), 7.51-7.61 (2H, m)

20

R<sub>f</sub>値小なる表題化合物 (Kieselgel™ 60 F<sub>254</sub>, Art 5744 (メルク社製) クロロホルム/メタノール=9/1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.20-2.40 (22H, m), 2.76-3.00 (2H, m), 3.43-3.80 (3H, m), 4.20-4.27 (1/2H, m), 4.30-4.40 (1/2H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 5.90-6.14 (1H, m), 7.20-7.39 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m)

実施例6

30

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル]

WO 97/45414

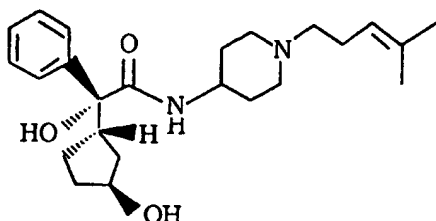
PCT/JP97/01770

41

ル] - 2-ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] - 2-フェニルアセトアミド

構造式

5



(2-ヒドロキシ-2-[(1S)-3-オキソシクロペンチル] - 2-フェニル酢酸を用い、実施例1工程2、4と同様にして表題化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.23-2.39 (16H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.68-2.95 (2H, m), 3.21-3.40 (1H, m), 3.60-3.81 (2H, m), 4.35-4.47 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.08-6.11 (1H, m), 7.19-7.42 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ )

15

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H})^+$ として) : 401

20

実施例7

(2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル)ピペリジン-4-イル] - 2-ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル] - 2-フェニルアセトアミド・フマル酸塩

25

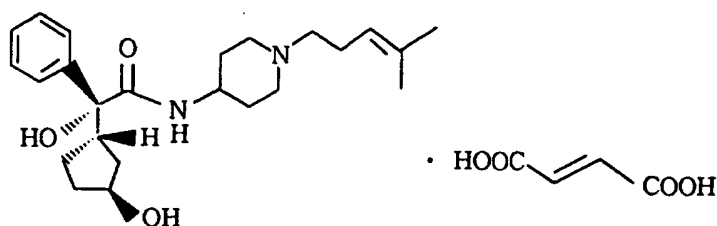
構造式

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

42



5

(2R)-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)piperidin-4-yl]-2-hydroxy-2-[(1S,3S)-3-hydroxycyclopentyl]-2-phenylacetamide 13 mg のエタノール溶液にフマル酸 1.6 mg を加えて溶解した後、溶媒を減圧留去しヘキサン-エタノールより再結晶することにより、表題化合物 11 mg を白色固体として得た。

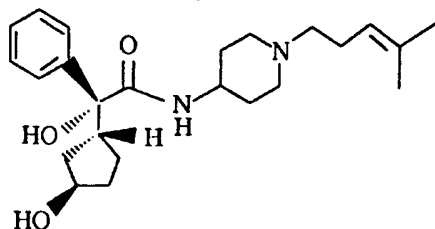
10

#### 実施例 8

(2R)-N-[1-(4-methyl-3-pentenyl)piperidin-4-yl]-2-hydroxy-2-[(1R,3R)-3-hydroxycyclopentyl]-2-phenylacetamide

15

#### 構造式



20

2-hydroxy-2-[(1R)-3-oxocyclopentyl]-2-phenylacetamide を用い、実施例 6 と同様にして表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.28-2.21 (14H, m), 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 2.25-2.39 (2H, m), 2.65-2.90 (2H, m), 3.21-3.38 (1H, m), 3.60-3.79 (2H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.00-6.12 (1H, m), 7.20-7.40 (3H, m), 7.57 (2H, brd, J = 8.3 Hz)

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

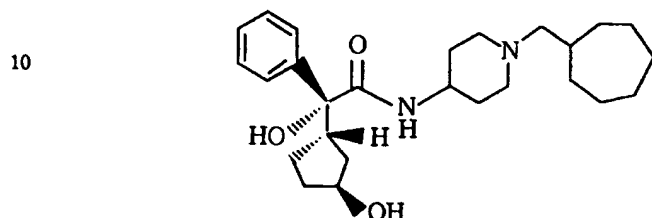
43

低分解能 FAB-MS ( $m/e$ ,  $(C_{24}H_{36}N_2O_3 + H)^+$ として) :  
401

## 実施例 9

5 (2R)-N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)-2-  
ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-  
2-フェニルアセトアミド

構造式



15 工程 1. 4-アミノ-1-(1-シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2塩  
酸塩の合成

シクロヘプチルメチル p-トルエンスルホネートを用い、実施例 1 工程 1 と同様にして表題化合物を製造した。

20 工程 2. (2R)-N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-4-イル)  
-2-ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペン  
チル]-2-フェニルアセトアミドの合成

(2-ヒドロキシ-2-[(1S)-3-オキシシクロペンチル]-2-フェニル酢酸及び 4-アミノ-1-(1-シクロヘプチルメチル)ピペリジン・2塩酸塩を用い、実施例 1 工程 2, 4 と同様にして表題化合物を製造した。

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.03-2.40 (27H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.61-3.92 (2H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 6.18-6.32 (1H, m), 7.23-7.40 (3H, m), 7.58 (2H, brd,  $J=7.8$  Hz)

30

WO 97/45414

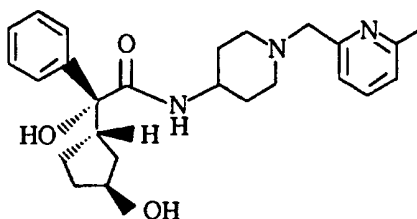
PCT/JP97/01770

44

## 実施例 10

(2R)-N-[1-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-2-フェニルアセトアミド

## 構造式



工程 1. 4-アミノ-1-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)ピペリジン・3塩酸塩の合成

4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 315 mg の 1, 2-ジクロロエタン 15 ml 溶液に 6-メチルピリジン-2-アルデヒド 320 mg、酢酸 100 mg 及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 575 mg を室温にて順次加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム/メタノール=50/1）にて精製し白色固体 540 mg を得た。これをメタノール 20 ml に溶解し、10%塩酸-メタノール 10 ml を加えて室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し表題化合物 530 mg を白色固体として得た。

工程 2. (2R)-N-[1-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル]-2-ヒドロキシ-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-2-フェニルアセトアミドの合成

4-アミノ-1-(6-メチルピリジン-2-イルメチル)ピペリジン・3塩酸塩を用い、実施例 9 と同様にして表題化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.25-1.93 (10H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.61-2.80 (2H, m), 3.20-3.37 (1H, m), 3.56



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

45

(2 H, s), 3.60–3.80 (2 H, m), 4.37–4.43  
(1 H, m), 5.90–6.09 (1 H, m), 6.98 (1 H, d, J  
= 7.5 Hz), 7.15 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.22–7.  
38 (3 H, m), 7.45–7.59 (3 H, m)

5

## 参考例 1

2-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2-ヒドロキ  
シー-2-フェニル酢酸

10 工程 1. 5-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-  
イル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オ  
ンの合成

2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン  
213 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に -78°C で 1.5 M リチウム  
ジイソプロピルアミドヘキサン溶液 1.8 ml を滴下し、1 時間攪拌した後  
15 1, 4-シクロヘキサンジオンモノエチレンケタール 220 mg をテトラヒ  
ドロフラン 1.5 ml に溶解して加え、更に 1.5 時間攪拌した。反応液  
を -50°C に昇温して飽和塩化アンモニウム水溶液を加え更に室温へと昇温  
した。反応液に水を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し 483 mg の黄色油状  
20 物質を得た。これをピリジン 4 ml に溶解し、氷冷下塩化チオニル 1 ml を  
加えて 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して水を加え、有機  
層を 1 N 塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製し表題化  
25 合物 339 mg を油状物質として得た。

工程 2. 2-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-  
2-ヒドロキシー-2-フェニル酢酸の合成

水酸化ナトリウム 360 mg をメタノール 15 ml-水 4 ml の混液に溶  
解し、5-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イ  
30 ル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

46

360 mgを加えて65℃で1時間攪拌した。反応液を水で希釈してジエチルエーテル洗浄し、水層を1 N塩酸にて酸性とした後クロロホルム抽出した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をメタノール12 mlに溶解し、10%パラジウム-炭素150 mgを加え水素雰囲気下、常圧室温で15時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後溶媒を減圧留去し、表題化合物295 mgを白色固体として得た。

## 参考例2

2- (1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクター-7-イル) -2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

工程1. 5- (3-ヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン2. 66 gのテトラヒドロフラン130 ml溶液に-78℃で1. 5 Mリチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液10. 5 mlを15分間かけて滴下した。15分間攪拌した後シクロペンテノン1. 4 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶解して加え、-60℃へと昇温して2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え更に室温へと昇温した。反応液に水及び1 N塩酸を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール120 mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム2. 4 gを加え、同温にて30分間攪拌した。反応液に水を加えてメタノールを減圧留去した後クロロホルム抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物3. 7 gを得た。

工程2. 5- (2-シクロペンテン-1-イル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン及び5- (3-シクロペンテン-1-イル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

47

5- (3-ヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン 3. 7 g の酢酸エチル 150 ml 溶液に氷冷下トリエチルアミン 5 ml、塩化メタンスルホン酸 2 ml を順次加え同温にて 30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をトルエン 100 ml に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン 10 ml を加えて 100 °C にて 20 時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 50/1）にて精製し、表題化合物の混合物 477 mg を油状物質として得た。

工程 3. 5- (3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン及び 5- (2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

5- (2-シクロペンテン-1-イル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン及び 5- (3-シクロペンテン-1-イル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンの混合物 477 mg をアセトン 20 ml - 水 10 ml の混液に溶解し、N-メチルモルホリン-N-オキsid 550 mg、4% 四酸化オスミウム 1 ml を順次加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウムを加えて酢酸エチル抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1）にて精製し、表題化合物の 5- (3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン及び 5- (2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル) -2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンをそれぞれ 206 mg、79 mg 油状物質として得た。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

48

工程4. 5-(1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクター7-イル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル1, 3-ジオキサラン-4-オンの合成

5 5-(3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン200mgのアセトン15ml溶液に2, 2-ジメトキシプロパン1ml、p-トルエンスルホン酸・一水和物25mgを加え、室温にて12時間攪拌した。アセトンを減圧留去し得られた残査をクロロホルムに懸濁し、飽和重曹水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を中圧シリカゲルカラム  
10 クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝20／1～10／1）にて精製し表題化合物220mgを無色油状物質として得た。尚立体に関してはNOEより決定した。

工程5. 2-(1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクター7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸の合成

15 5-(1, 7-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクター7-イル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オン218mgのメタノール10ml水5ml混液に室温にて、水酸化ナトリウム220mgを加え65  
20 °Cにて1時間攪拌した。反応液に塩酸を加えて酸性とした後クロロホルム抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し表題化合物175mgを白色固体として得た。

### 参考例3

25 2-(1, 6-trans-1, 5-cis-3, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクター7-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸

30 5-(3, 4-ジヒドロキシシクロペンチル)-2, 2-ジメチル-5-フェニル-1, 3-ジオキサラン-4-オンを用い、参考例3工程4、5と同様の方法にて表題化合物を製造した。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

49

## 参考例 4

(2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 R) - 3 - オキシシクロペンチル] - 2 - フェニル酢酸及び (2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 S) - 3 - オキシシクロペンチル] - 2 - フェニル酢酸

工程 1. (2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 R) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン及び (2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 S) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オンの合成

D. ゼーバッハ (Seebach) らの方法 [Tetrahedron、40 巻 1313 - 1324 頁 (1984 年)] に従って合成した (2 R, 5 R) - 2 - (t - ブチル) - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン 510 mg のテトラヒドロフラン 20 ml - ヘキサメチルリン酸トリアミド 1 ml 混液に -78°C で 1.5 M リチウムジイソプロピルアミドヘキサン溶液 1.7 ml を滴下し、30 分間攪拌した後シクロペンテノン 285 mg のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液を加え、更に 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチル抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 10/1) にて精製し表題化合物をそれぞれ 150 mg、254 mg 油状物質として得た。それぞれの立体配置は NMR の NOE より決定した。

工程 2. 2 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 R) - 3 - オキシシクロペンチル] - 2 - フェニル酢酸及び (2 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 S) - 3 - オキシシクロペンチル] - 2 - フェニル酢酸の合成

(2 S, 5 S) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 R) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オン及び (2 S, 5 S) - 2 - (t - ブチル) - 5 - [ (1 S) - 3 - オキシシクロペンチル] - 5 - フェニル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - オンを用い、参考例 2 工程 5 と同様の方法にて表題化合物をそれぞれ製造した。

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

50

産業上の利用可能性

本発明の 1, 4 - ジ置換ピペリジン誘導体は選択的ムスカリンM<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有することにより、副作用が少なく安全で有効な、喘息、慢性気  
5 道閉塞及び肺繊維症等の呼吸器系疾患；頻尿、尿意切迫感及び尿失禁等の排尿障害を伴う泌尿器系疾患；過敏性大腸及び消化管の痙攣若しくは運動機能亢進等の消化器系疾患の治療又は予防剤として有用である。

10

15

20

25

30

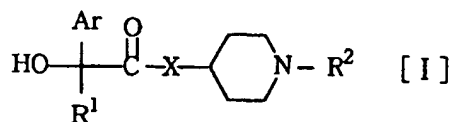
WO 97/45414

PCT/JP97/01770

51

## 請 求 の 範 囲

## (1) 一般式 [I]



5

[式中、Arはアリール基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、  
 酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有  
 するヘテロアリール基（但し、アリール基及びヘテロアリール基の環上の水  
 素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は  
 ヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）を表し、R<sup>1</sup>は1～2個の水  
 酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、R<sup>2</sup>は炭素  
 数5～15個の飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリー  
 ルアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及  
 び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロ  
 アリールアルキル基（但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基及びヘ  
 テロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、ハロゲン原  
 子、低級アルコキシ基、アミノ基又はヒドロキシメチル基で置換されてい  
 てもよい）を表し、そしてXはO又はNHを表す]で示される1, 4-ジ置換  
 ピペリジン誘導体及びその薬学的に許容されうる塩。

20

(2) Arがフェニル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

(3) R<sup>1</sup>が1～2個の水酸基を環上に有するシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

25

(4) XがNHである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる塩。

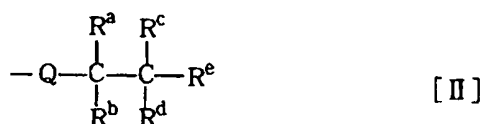
(5) R<sup>2</sup>が下記式

30

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

52



5      〔式中、Qがメチレン基、エチレン基、トリメチレン基又はテトラメチレン  
 基を表し、R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ水素原子を表すか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>は一緒  
 になって単結合を形成し、R<sup>b</sup>、R<sup>d</sup>及びR<sup>e</sup>が同一若しくは相異なり、それ  
 ぞれ、水素原子、低級アルキル基又は炭素数3～8個のシクロアルキル基若  
 しくはシクロアルケニル基を表すか、或いはR<sup>b</sup>とR<sup>d</sup>又はR<sup>d</sup>とR<sup>e</sup>は、それ  
 10      ぞれ一緒になって炭素数3～8個のシクロアルキル基又はシクロアルケニル  
 基を形成する〕で示される基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に  
 許容されうる塩。

（6）R<sup>2</sup>が炭素数5～15個の直鎖状若しくは分岐状のアルキル基、アル  
 ケニル基、アルキニル基、シクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アル  
 15      キルで置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基若しくはシクロアル  
 キルアルケニル基、ビシクロアルキル環上の任意の水素原子が低級アルキル  
 で置換されていてもよいビシクロアルキルアルキル基若しくはビシクロアル  
 キルアルケニル基、シクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキル  
 で置換されていてもよいシクロアルケニルアルキル基若しくはシクロアルケ  
 20      ニルアルケニル基、ビシクロアルケニル環上の任意の水素原子が低級アルキ  
 ルで置換されていてもよいビシクロアルケニルアルキル基若しくはビシクロ  
 アルケニルアルケニル基、シクロアルキルアルキニル基又はシクロアルケ  
 ニルアルキニル基である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容されうる  
 塩。

（7）R<sup>2</sup>がベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルプ  
 25      ロペニル基又は2-ピリジルメチル基、2-ピリジリエチル基、2-ピリジ  
 ルプロピル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-チアゾ  
 リルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダ  
 ゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、  
 30      3-ピラゾリルメチル基、5-ピラゾリルメチル基、2-フリルメチル基、



WO 97/45414

PCT/JP97/01770

53

3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2-  
ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチ  
ル基、2-ピラジニルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジ  
ニルメチル基、2-キノリニルメチル基、2-ベンゾチエニルメチル基又は  
2-インドリルメチル基（但し、該ベンジル基、フェネチル基、フェニルプ  
ロピル基、フェニルプロペニル基及びヘテロアリアルアルキル基の環上の水  
素原子は低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基又は  
ヒドロキシメチル基で置換されていてもよい）である請求項1記載の化合物  
又はその薬学的に許容されうる塩。

(8) N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-4-イル]  
-2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル  
アセトアミド、N-[1-(6-メチルピリジン-2-イルメチル) ピペリ  
ジン-4-イル]-2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキ  
シ-2-フェニルアセトアミド又はN-(1-シクロヘプチルメチルピペリ  
ジン-4-イル)-2-(3-ヒドロキシシクロペンチル)-2-ヒドロキ  
シ-2-フェニルアセトアミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的  
に許容されうる塩。

(9) (2R)-N-[1-(4-メチル-3-ペンテニル) ピペリジン-  
4-イル]-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-2-  
-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド、(2R)-N-[1-(6-メ  
チルピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル]-2-[(1S,  
3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-2-ヒドロキシ-2-フェニル  
アセトアミド又は(2R)-N-(1-シクロヘプチルメチルピペリジン-  
4-イル)-2-[(1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]-2-  
-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド請求項1記載の化合物又はその薬  
学的に許容されうる塩。

(10) 請求項1記載の一般式 [I] の1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体又  
はその薬学的に許容しうる塩及び1種以上の薬学的に許容しうる添加剤から  
なる医薬組成物。

(11) 喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、排尿障害、消化管の痙攣又は運動

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

54

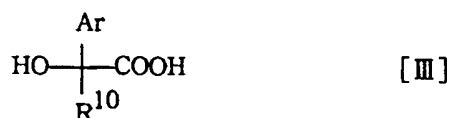
機能亢進の治療又は予防のために使用される請求項9記載の医薬組成物。

(12) 請求項1記載の一般式 [I] の1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩を患者に投与することからなる、喘息、慢性気道閉塞、肺繊維症、排尿障害、過敏性大腸、消化管の痙攣又は運動機能亢進

5

の治療又は予防法。

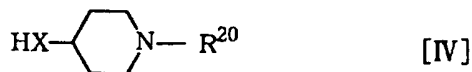
(13) (a) 一般式 [III]



10

[式中、 $\text{R}^{10}$ は未保護若しくは保護された1～2個の水酸基又は未保護若しくは保護されたオキソ基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基を表し、Arは前記の意味を有する] で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体を、一般式 [IV]

15



[式中、 $\text{R}^{20}$ は炭素数5～15個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリールアルキル基（但し、該アラルキル基、アリールアルケニル基及びヘテロアリールアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドロキシメチル基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基で置換されていてもよい）を表し、そして

XはNH又はOを表す] で示される化合物又はその塩と反応させ、 $\text{R}^{10}$ が保護された1～2個の水酸基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基の場合は保護基を除去し、 $\text{R}^{10}$ が未保護若しくは保護されたオキソ基を環上に有する炭素数3～6個のシクロアルキル基の場合はそのまま又は保護基を除去した後還元し、そして $\text{R}^{20}$ が保護されたアミノ基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル

20

25

30

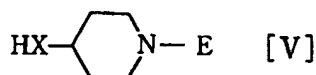
WO 97/45414

PCT/JP97/01770

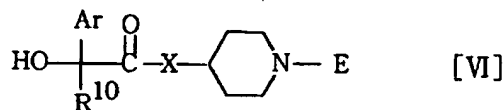
55

基を有するアラルキル基、アリールアルケニル基又はヘテロアリールアルキル基の場合は、必要に応じて脱保護又は低級アルコシカルボニル基又はアラルキルオシカルボニル基のヒドロキシメチル基への還元又はアミノ基への変換を行い、或いは

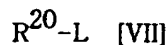
- 5 (b) 上記一般式 [I I I] のカルボン酸又はその反応性誘導体を一般式 [V]



- 10 [式中、Eはイミノ基の保護基を表し、Xは前記の意味を有する] で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式 [V I]

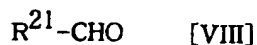


- 15 [式中、Ar、R<sup>10</sup>、X及びEは前記の意味を有する] で示される化合物を脱保護した後、一般式 [V I I]



- 20 [式中、Lは脱離基を表し、そしてR<sup>20</sup>は前記の意味を有する] で示される化合物と、必要に応じて塩基の存在下に反応させ、そして必要に応じて上記したR<sup>10</sup>及びR<sup>20</sup>の変換反応を行い、或いは

- (c) 上記一般式 [V I] の化合物を脱保護した後、一般式 [I X]



- 25 [式中、R<sup>21</sup>は炭素数4～14個の飽和若しくは不飽和の脂肪族炭化水素基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選ばれる1又は2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基若しくはヘテロアリールアルキル基(但し、該アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基又は
- 30 はベンゼン環と縮合していてもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からな

WO 97/45414

PCT/JP97/01770

56

る群から選ばれる 1 又は 2 個のヘテロ原子を有するヘテロアリアル基若しくはヘテロアリアルアルキル基の環上の水素原子は低級アルキル基、低級アルコキシ基、アミノ基、保護されたアミノ基、ヒドロキシメチル基、保護されたヒドロキシメチル基、低級アルコキシカルボニル基又はアリアルオキシカルボニル基で置換されていてもよい) を表す] で示される化合物と還元的アルキル化反応に付し、そして必要に応じて上記した  $R^{1'}$  及び  $R^{2'}$  の変換反応を行うことからなる請求項 1 記載の一般式 [I] の 1, 4-ジ置換ピペリジン誘導体の製造方法。

10

15

20

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01770

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D211/58, 401/06, A61K31/445 // (C07D401/06, 211:00, 213:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D211/58, 401/06, A61K31/445 // (C07D401/06, 211:00, 213:00)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 1-131145, A (Institut de Anjeri S.p.A.), May 24, 1989 (24. 05. 89) & EP, 309424, A	1-11, 13
A	OTTO, C.A. et al., "In Vitro and Ex Vivo Evaluation of Cyclic Aminoalkyl Benzilates as Potential Emission Tomography Ligands for the Muscarinic Receptor" 1989, Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol., Vol. 16, No. 1, pp. 51-55	1-11, 13
A	TANG, L.C. et al., "HUMAN ERYTHROCYTE AS A MODEL FOR INVESTIGATING MUSCARINICAGONISTS AND ANTAGONISTS", 1991, Gen. Pharmac., Vol. 22, No. 3, pp. 485-590	1-11, 13
P, A	WO, 9633973, A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), October 31, 1996 (31. 10. 96)	1-11, 13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
August 5, 1997 (05. 08. 97)Date of mailing of the international search report  
August 19, 1997 (19. 08. 97)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01770

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 97/01770	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl <sup>8</sup> C07D211/58, 401/06, A61K31/445/(C07D401/06, 211:00, 213:00)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int. Cl <sup>8</sup> C07D211/58, 401/06, A61K31/445/(C07D401/06, 211:00, 213:00)			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAS ONLINE			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	J P, 1-131145, A (イステイテユート デ アンジェリ ソチエタ ペル アツイオーニ) 24, 5月, 1989 (24. 05. 89) & E P, 309424, A	1-11, 13	
A	OTTO, C. A. et al. "In Vitro and Ex Vivo Evaluation of Cyclic Aminoalkyl Benzilates as Potential Emission Tomography Ligands for the Muscarinic Receptor" 1989, Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol., Vol. 16, No. 1, pp. 51-55	1-11, 13	
A	TANG, L. C. et al. "HUMAN ERYTHROCYTE AS A MODEL FOR INVESTIGATING MUSCARINIC AGONISTS AND ANTAGONISTS", 1991, Gen. Pharmac., Vol. 22, No. 3, pp. 485-490	1-11, 13	
P, A	WO, 9633973, A (萬有製薬株式会社) 31. 10. 96	1-11, 13	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 05. 08. 97		国際調査報告の発送日 19.08.97	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩一 電話番号 03-3581-1101 内線 3453	

國際出願番号 PCT/JP97/01770

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 11 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17 条(2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (vi) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**